

氯苯唑酸在真实世界中的不良事件：基于2019年至2023年FAERS数据库的药物警戒研究

胡 诚, 李 浩, 刘 源, 谭 历, 苏 立*

重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆

收稿日期: 2025年9月16日; 录用日期: 2025年10月9日; 发布日期: 2025年10月16日

摘 要

目的: 本研究旨在利用并分析美国食品药品监督管理局不良事件报告系统, 以评估氯苯唑酸在真实世界中的药物安全性。方法: 提取2019年第二季度至2023年第三季度期间收录于FAERS数据库的报告, 进行描述性分析与非比例分析。采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)在优选术语(preferred term, PT)和系统器官分类(system organ class, SOC)两个层级进行安全性信号检测。通过Weibull形状参数(Weibull Shape Parameter, WSP)检验分析发病时间曲线的特征。采用Kaplan-Meier法评估氯苯唑酸相关不良事件(adverse events, AEs)的累积发生率。并根据报告者是否为医疗专业人员及患者性别进行亚组分析。结果: 自2019年第二季度至2023年第三季度, FAERS数据库共收录7568份以氯苯唑酸为主要怀疑药物(primary suspect, PS)的不良事件报告。在报告频次前50位的不良事件中, 共识别出16个具有显著信号的不良事件。其中, 痛风为ROR值最高的不良事件(ROR = 6.16)。氯苯唑酸相关不良事件的中位发病时间为184天, WSP检验结果显示为早期失效率模式。此外, 本研究还发现男性与女性患者在不良事件方面存在差异。结论: 本研究不仅识别出已知的显著信号, 还发现了多个意料之外的显著信号, 并指出氯苯唑酸相关不良事件的风险随时间推移而降低。本研究有助于提升临床专业人员对氯苯唑酸安全性特征的认识。

关键词

氯苯唑酸, FDA不良事件报告系统, 不良事件, 数据挖掘

Adverse Events Associated with Tafamidis in the Real-World: Pharmacovigilance Study of FAERS Database from 2019 to 2023

Cheng Hu, Hao Li, Yuan Liu, Li Tan, Li Su*

Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 胡诚, 李浩, 刘源, 谭历, 苏立. 氯苯唑酸在真实世界中的不良事件: 基于2019年至2023年FAERS数据库的药物警戒研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 1580-1595. DOI: 10.12677/acm.2025.15102923

Abstract

Objective: This study aims to utilize and analyze the FAERS database to investigate the real-world drug safety of tafamidis. **Methods:** Reports received in the FAERS database between Q2 2019 and Q3 2023 were extracted for descriptive analysis and disproportionality analysis. Safety signal detection was performed using the Reporting Odds Ratio (ROR) at both the Preferred Term level and the System Organ Class level. The characteristics of the time-to-onset curve were analyzed using the Weibull Shape Parameter (WSP) test. The cumulative incidence of tafamidis-related adverse events (AEs) was assessed using the Kaplan-Meier method. Subgroup analyses were conducted based on whether the reporter was a healthcare professional and the patient's gender. **Results:** From Q2 2019 to Q3 2023, the FAERS database received 7568 reports of AEs involving tafamidis as the primary suspect (PS). Among the top 50 most frequently reported AEs, 16 were identified as significant signals. Gout was the AE with the highest ROR value (ROR 6.16). The median time to onset for tafamidis-related AEs was 184 days, and the WSP test indicated an early failure-type profile. Additionally, this study provided evidence of differences in AEs between male and female subgroups. **Conclusion:** The study not only identified known significant signals but also several unexpected significant signals, and found that the risk of tafamidis-related AEs decreases over time. This study helps enhance clinical professionals' understanding of the safety profile of tafamidis.

Keywords

Tafamidis, FAERS, Adverse Events, Data Mining

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

转甲状腺素蛋白淀粉样变性(transthyretin amyloidosis, ATTR)是一种危及生命的系统性疾病,其特征为由转甲状腺素蛋白(transthyretin, TTR)构成的淀粉样纤维在细胞外异常沉积[1]。循环中的 TTR 主要由肝脏合成,正常情况下以同源四聚体的形式存在。当 TTR 结构不稳定时,四聚体会解离为单体。这些单体可能形成淀粉样纤维,并在外周神经、心脏、眼睛、肾脏及脑膜等器官中异常沉积,进而引发相应的功能障碍。

ATTR 的临床特征表现为多系统受累,并且在诊断与鉴别诊断方面存在较大挑战[2] [3]。目前认为 ATTR 的患病率因地区与年龄而异,但其真实流行病学数据仍不明确。转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病(transthyretin amyloidosis cardiomyopathy, ATTR-CM)是 ATTR 的主要临床表型之一。该类患者的心血管受累程度差异较大,可从无症状状态发展至严重的临床表现。ATTR-CM 患者在确诊后的中位生存时间为 43 至 57 个月[4] [5],大多数患者最终死于心脏相关并发症,如心力衰竭、心律失常或猝死[6]。研究发现,ATTR-CM 患者心脏组织内 TTR 单体的积聚导致心肌间质内淀粉样纤维含量增加,进一步引发心室壁增厚,最终促进限制性心肌病及心力衰竭的发生。此外,血液中异常折叠的 TTR 低聚体可渗入心肌间质,诱导心肌细胞发生氧化应激与线粒体损伤,进一步导致心室壁肥厚及舒张功能障碍。

过去, ATTR-CM 的治疗选择较为有限。除缓解心力衰竭和心律失常等症状性治疗外, 肝移植或肝心联合移植曾被视为早期较为有效的治疗手段[1] [7] [8]。然而, 器官移植在阻止 ATTR-CM 疾病进展方面的作用仍然有限。临床实践中还面临诸多挑战, 包括器官供体短缺、手术风险高、治疗费用昂贵、术后并发症、移植排异反应、免疫抑制剂引起的免疫力下降, 以及术后恢复周期长且过程痛苦等问题[9]。

氯苯唑酸是一种 TTR 稳定剂及苯并噻唑衍生物, 不具备非甾体类抗炎药的活性[10]。该药通过高亲和力和选择性地结合至 TTR 的甲状腺素结合位点, 从而稳定 TTR 四聚体的四级结构, 抑制四聚体解离为单体, 防止淀粉样沉积, 从而实现 ATTR-CM 的治疗[11]。在一项涉及 441 例 ATTR-CM 患者的早期临床试验(NCT01994889)中, 接受氯苯唑酸治疗的患者组在全因死亡率和全因住院率方面均显著低于安慰剂组(评估方法为 Finkelstein-Schoenfeld 法) [12]。此外, 基于该试验的长期延伸研究(NCT02791230)亦显示, 接受氯苯唑酸治疗的患者全因死亡风险较安慰剂组显著降低, 降幅高达 41% [13]。氯苯唑酸等 TTR 稳定剂的出现, 为 ATTR-CM 患者提供了新的治疗选择。

由于其药物特性独特, 氯苯唑酸在美国食品药品监督管理局(FDA)审批过程中获得了孤儿药认定、快速通道资格及优先审评待遇。截至 2023 年, 氯苯唑酸仍是唯一获 FDA 批准用于治疗 ATTR-CM 的口服药物。值得注意的是, 由于 ATTR-CM 的罕见性、诊断困难及临床试验随访时间有限, 关于氯苯唑酸药物安全性的临床研究仍显不足, 难以观察到罕见的不良事件(adverse events, AEs)。因此, 上市后对氯苯唑酸药物安全性的监测显得尤为重要。

由美国食品药品监督管理局(FDA)维护的 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库, 是一个开放的、志愿性、自发报告的数据库, 主要用于收集和存储与药品及生物制品相关的不良事件信息, 包括但不限于药物副作用、用药错误、药物滥用及过量使用等。FAERS 数据库按季度更新, 是全球最大的药物不良反应报告数据库之一。截至 2023 年第三季度, 该数据库已累计收录超过 2000 万例病例报告和 5000 万份不良事件(AE)报告。FAERS 数据库被广泛用于药物警戒研究, 是常用的数据来源。既往已有多项研究成功利用 FAERS 数据库对真实世界中的药物安全性进行了评估。例如, Yamin Shu 及其同事利用 FAERS 数据库评估了司美格鲁肽的胃肠道相关不良事件[14]。Menglin Guo、Santa Cirimi 等人则分别评估了尼拉帕利及酪氨酸激酶抑制剂在上市后的安全性[15]。为评估氯苯唑酸在真实世界中的药物安全性, 我们从 FAERS 数据库中提取了氯苯唑酸使用后相关的不良事件报告, 并据此开展了一项回顾性药物警戒研究。本研究结果将有助于指导氯苯唑酸的临床应用, 并为医疗专业人员提供重要的参考价值。

2. 资料与方法

2.1. Google 趋势分析

尽管当前尚无精确的全球处方使用数据, 我们通过 Google 趋势(<https://trends.google.com/trends>)获取了 2019 年至 2023 年期间“tafamidis”一词的全球搜索趋势数据。该结果以相对评分的形式呈现, 评分范围为 0 至 100。例如, 搜索频率最高的查询项被赋予 100 分, 而搜索频率为其一半的查询项则得分 50, 依此类推。基于该数据, 我们总结了“tafamidis”全球搜索热度的趋势变化, 并识别出在此期间搜索兴趣得分最高的前十个国家。

2.2. 数据来源

本研究基于 FAERS 数据库开展了关于氯苯唑酸的真实世界药物警戒研究。FAERS 数据库具有庞大的数据体量(不良事件报告总数 = 50,659,288)。由于氯苯唑酸作为首个 TTR 稳定剂, 于 2019 年获得 FDA 批准, 因此我们仅提取了 2019 年第二季度至 2023 年第三季度期间的相关报告数据进行分析。FAERS 数据库由多个子数据库构成, 本研究使用其中四个子数据库进行统计分析, 分别提供如下信息: 人口学与

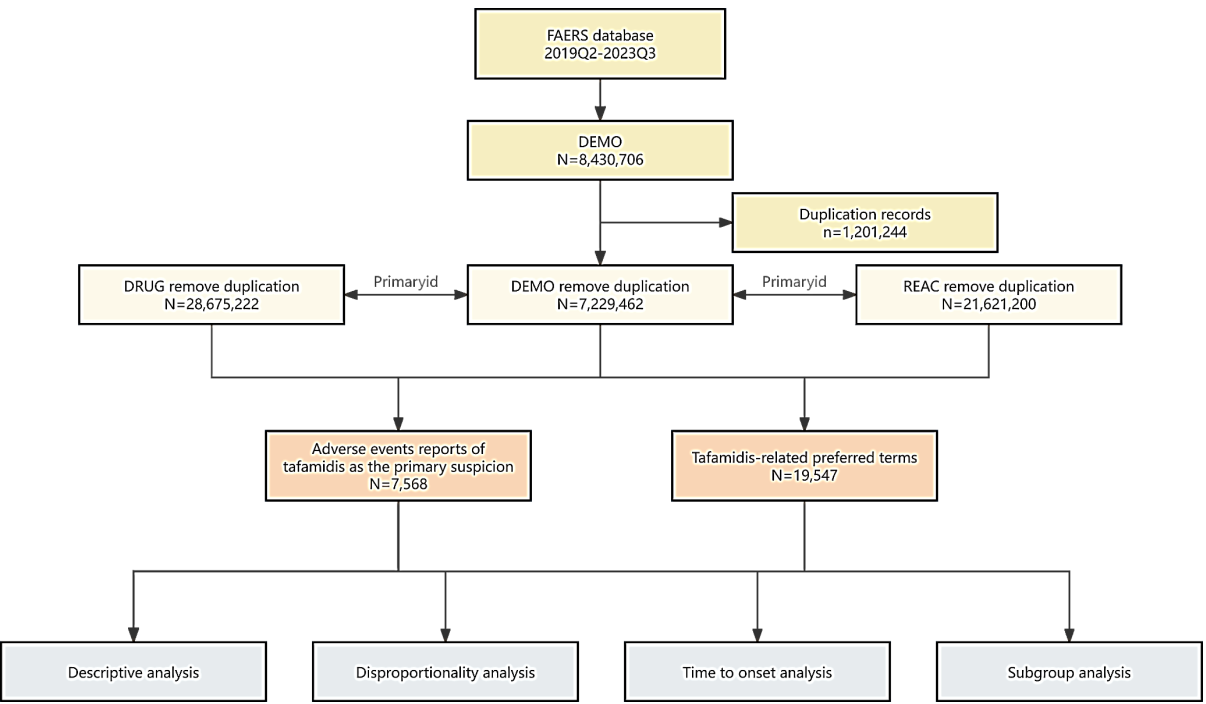
临床特征(DEMO); 药物信息, 包括药物名称、给药途径和剂量等(DRUG); 不良事件信息, 包括事件名称及其编码(REAC); 以及药物治疗时间信息, 包括开始和结束日期(THER)。

2.3. 数据预处理

为提高纳入研究报告的质量, 我们对初步获取的数据进行了预处理(图 1)。首先, 将氯苯唑酸设定为本研究的目标药物。考虑到报告者在向 FAERS 数据库提交不良反应报告时, 可能使用药物的通用名或商品名, 因此本研究在数据检索中同时使用了氯苯唑酸的通用名与商品名, 以避免数据遗漏。我们从 FAERS 数据库中检索了 2019 年第二季度至 2023 年第三季度期间, 报告中将氯苯唑酸列为主要怀疑药物(primary suspect, PS)的数据, 所用检索词包括“tafamidis”、“Vyndaqel”、“Vyndamax”及“tafamidis meglumine”。接着, 由于 FAERS 数据库不具备自动去重功能, 我们依据 CASEID、FDA_DT 与 PRIMARYID 对报告进行去重处理, 具体方法见表 A1。最后, 根据《医学监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)第 26.1 版的分层结构, 我们将系统器官分类(system organ class, SOC)和优选术语(preferred term, PT)设为本研究的分析层级。MedDRA 是一套用于支持药品注册、监管、药物安全监测及数据交换的医学术语系统, 为药品安全监测与风险管理提供了标准化术语体系。该词典为五级分层结构, 包括: SOC (系统器官分类)、HLGT (高级组术语)、HLT (高级术语)、PT (优选术语)和 LLT (低级术语)。其中, SOC 是 MedDRA 的最高分类层级, 通常涉及人体系统或器官; PT 则指具体的症状或诊断术语, 例如“乏力”或“心室颤动”。

2.4. 描述性分析

我们对通过上述流程获得的氯苯唑酸相关报告进行了分析, 并总结了报告人群的临床特征, 包括



DEMO demographic and administrative information, DRUG drug information, REAC adverse event details, PS primary suspect drug.

Figure 1. Flow diagram of this study
图 1. 本研究流程图

性别、年龄分组、报告者身份、报告国家及报告年份。

2.5. 比例失衡法分析

在本项分析中,我们首先在 SOC 层面对氯苯唑酸相关 AEs 进行分析,计算各类不良事件的报告数量、报告比值比(reporting odds ratio, ROR)及其 95%置信区间(confidence interval, CI)。随后,在 PT 层面,我们按报告频次对不良事件进行排序,筛选出前 50 位最常报告的不良事件,并计算其对应的 ROR 值与 95%置信区间。ROR 用于评估氯苯唑酸与特定不良事件之间的关联性,已在既往基于 FAERS 数据库的研究中得到广泛应用,其公式与判断标准详见表 A2 [16][17]。在 PT 层级分析中,我们排除了与结局(如死亡、疾病进展等)、产品问题(如标签问题、供应问题等)相关的数据,以及由 ATTR-CM 本身引起的症状。需要特别指出的是,ATTR-CM 的主要临床表现包括保留射血分数的心力衰竭、心律失常及传导阻滞 [18]。在本研究中,意料之外的显著信号被定义为:在 PT 层级中符合 ROR 算法判定标准、且未在 FDA 最新版本药品说明书中列明的不良事件。

2.6. 起始时间分析

起始时间(Time-to-onset)通过 DEMO 子数据库中记录的不良事件发生日期(EVENT_DT)与 THER 子数据库中记录的治疗开始日期(START_DT)之间的时间间隔计算得出。在本项分析中,我们排除了日期未精确至日、日期缺失,或治疗开始日期晚于不良事件发生日期的报告。数据分析采用中位数、四分位数及 Weibull 形状参数(Weibull Shape Parameter, WSP)检验。WSP 检验用于判断不良事件发生风险的变化趋势。通过 WSP 检验得到的比例参数 α 与形状参数 β ,有助于确定分布函数的尺度与形状特征。其中,形状参数 β 无需参考总体即可用于风险趋势评估,具体分类如下: $\beta < 1$ 且其 95%置信区间 < 1 ,表示药物相关不良事件的风险随时间递减(即“早期失效率”模式); $\beta \approx 1$ 且其 95%置信区间包含 1,表示风险随时间保持恒定(即“随机失效率”模式); $\beta > 1$ 且其 95%置信区间 > 1 ,表示风险随时间上升(即“耗损失效率”模式) [19]。此外,我们还采用 Kaplan-Meier 法绘制了氯苯唑酸相关不良事件的累积发生率曲线。

2.7. 亚组分析

首先,我们基于报告者是否为医疗专业人员进行了亚组分析。具体方法如下:排除报告者身份缺失的报告;提取由医疗专业人员与非医疗专业人员提交的氯苯唑酸相关 AEs 报告;在 PT 层级筛选出报告频次前 50 位的不良事件;并计算其 ROR 及其 95% CI,用于信号检测。

接下来,我们基于性别差异进行了亚组分析。具体方法如下:排除性别信息缺失的报告;提取男性与女性患者的氯苯唑酸相关 AEs 报告;在 PT 层级中,分别筛选出每个性别报告频次前 50 位的不良事件;并计算其 ROR 及其 95% CI,以进行信号检测。

在本研究中,ROR 及其 95% CI 是通过与 FAERS 数据库中的其余数据进行比较计算得出的。数据处理与统计分析均使用 Microsoft Excel 2019 和 R 软件版本 4.3.1 进行。表格使用 Microsoft Word 2019 制作,图形则采用 R 软件版本 4.3.1 绘制。由于本研究所使用的数据均为公开获取且已匿名化,故无需伦理审查批准。

3. 结果

3.1. Google 趋势分析

2019 年至 2023 年间,氯苯唑酸在全球范围内的 Google 搜索热度介于 41.54 至 73.12 之间,平均为 54.04(注:搜索热度最高的词项得分为 100,搜索热度为其一半者得分为 50)。除 2020 年外,氯苯唑酸的

Google 搜索热度整体呈逐年上升趋势，并于 2023 年达到峰值(图 2(a))。在该时间段内，搜索热度最高的前三个国家分别为瑞士、葡萄牙和中国，美国位列第七(图 2(b))。

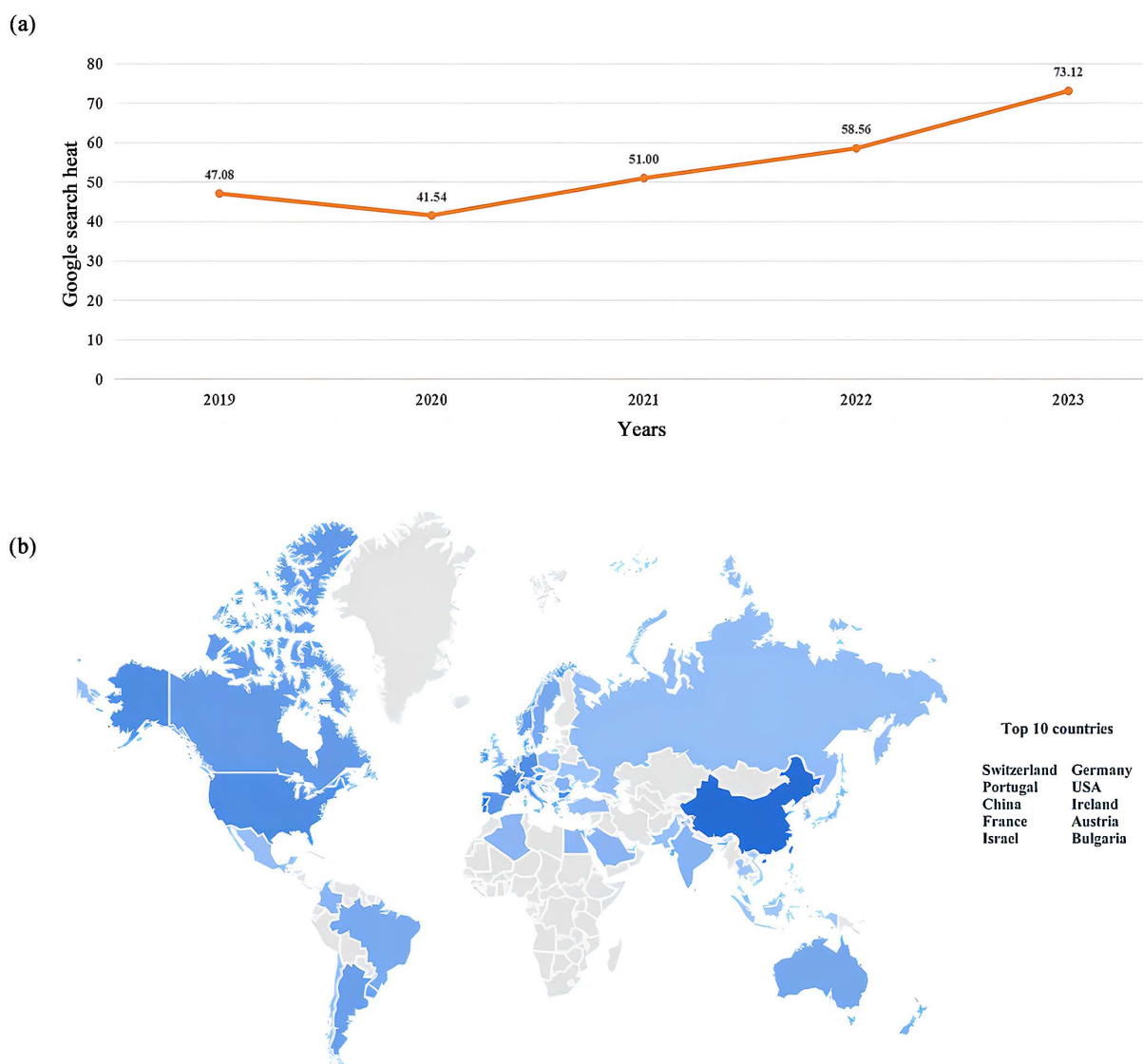


Figure 2. The result Google search heat data from tafamidis in the Google Trends. (a) Google search heat chart for tafamidis worldwide from 2019 to 2023. (b) Overview of Google search heat for tafamidis in countries around the world between 2019 and 2023.¹

图 2. Google 趋势中氯苯唑酸的搜索热度结果图。(a) 2019 年至 2023 年间，氯苯唑酸在全球范围内的 Google 搜索热度变化图。(b) 2019 年至 2023 年期间，氯苯唑酸在各国的 Google 搜索热度概览图。

3.2. 描述性分析

在 2019 年第二季度至 2023 年第三季度期间，FAERS 数据库共接收了 8,430,706 份病例报告。去除重复项后，剩余独立报告 7,229,462 份，其中涉及氯苯唑酸作为 PS 引发不良事件的报告有 7568 份，涵盖 PT 共计 19,547 项。在这些报告中，男性所占比例为 72.6%，明显高于女性(17.8%)，另有 9.6%的报告缺失性别信息(表 1)。年龄分布方面，以 65~85 岁人群居多，占比 58.8%；其次为 85 岁以上人群(19.8%)；

¹蓝色越深表示搜索热度越高。

人员提交的报告占比为 50.6%，高于非医疗人员(48.2%)，另有 1.2%的报告缺失报告者身份。从地域分布来看，美国占报告总数的 72.0%，其次为日本(7.0%)、法国(6.9%)、加拿大(4.3%)和德国(1.9%)，其他国家合计占比为 7.9%。报告数量最多的年份为 2023 年(N = 2478)，其次为 2022 年(N = 2194) (图 3)。

Table 1. Summary of basic demographic and clinical information.
表 1. 基本人口学与临床信息概况

特征	病例数量, n	病例比例, %
总报告数	7568	
性别		
男性	5498	72.6
女性	1345	17.8
未知	725	9.6
年龄(岁)		
<65	269	3.5
65~85	4449	58.8
>85	1495	19.8
未知	1355	17.9
报告人员		
医疗专业人员	3826	50.6
非医疗专业人员	3648	48.2
未知	94	1.2
报告国家		
美国	5450	72.0
日本	529	7.0
法国	519	6.9
加拿大	324	4.3
德国	146	1.9
其他国家	600	7.9

3.3. 比例失衡法分析

氯苯唑酸在 SOC 层级的 AE 报告数量及信号强度见图 4。我们发现，氯苯唑酸相关的不良事件涉及 26 个器官系统，其中符合 ROR 判定标准的显著 SOC 包括：心脏疾病，代谢与营养障碍，全身性疾病与给药部位情况，呼吸系统、胸腔及纵隔疾病，神经系统疾病，耳及迷路疾病，以及外科与内科操作等。在 PT 层级中，氯苯唑酸相关前 50 位最常报告的不良事件的报告数量及信号强度见图 5。报告频次排名前十的不良事件依次为：呼吸困难、乏力、跌倒、不适、无力、头晕、COVID-19、腹泻及外周肿胀。共识别出 16 项具有显著信号的不良事件，其中跌倒、无力、记忆障碍、腹胀、败血症与关节炎为药品说明书中已列明的预期显著信号；而髌部骨折、呼吸困难、乏力、头晕、不适、COVID-19、外周肿胀、腹胀、胸痛及出血等则为未在药品说明书中提及的意料之外的显著信号。

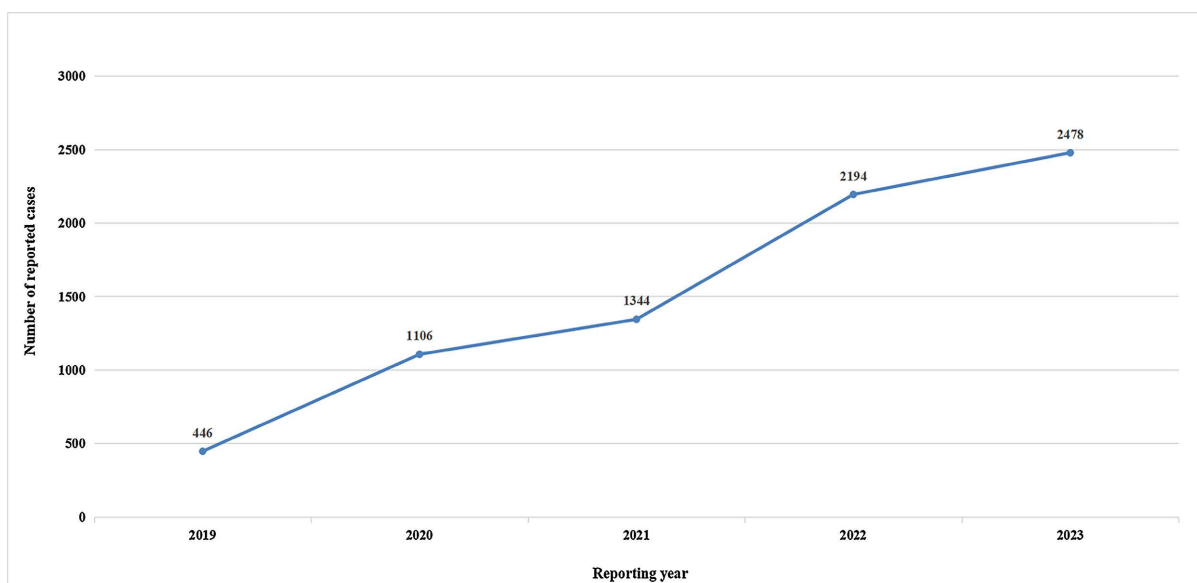


Figure 3. The number of annual tafamidis adverse events reported to the FAERS database

图 3. 氯苯唑酸每年在 FAERS 数据库中报告的不良事件数量

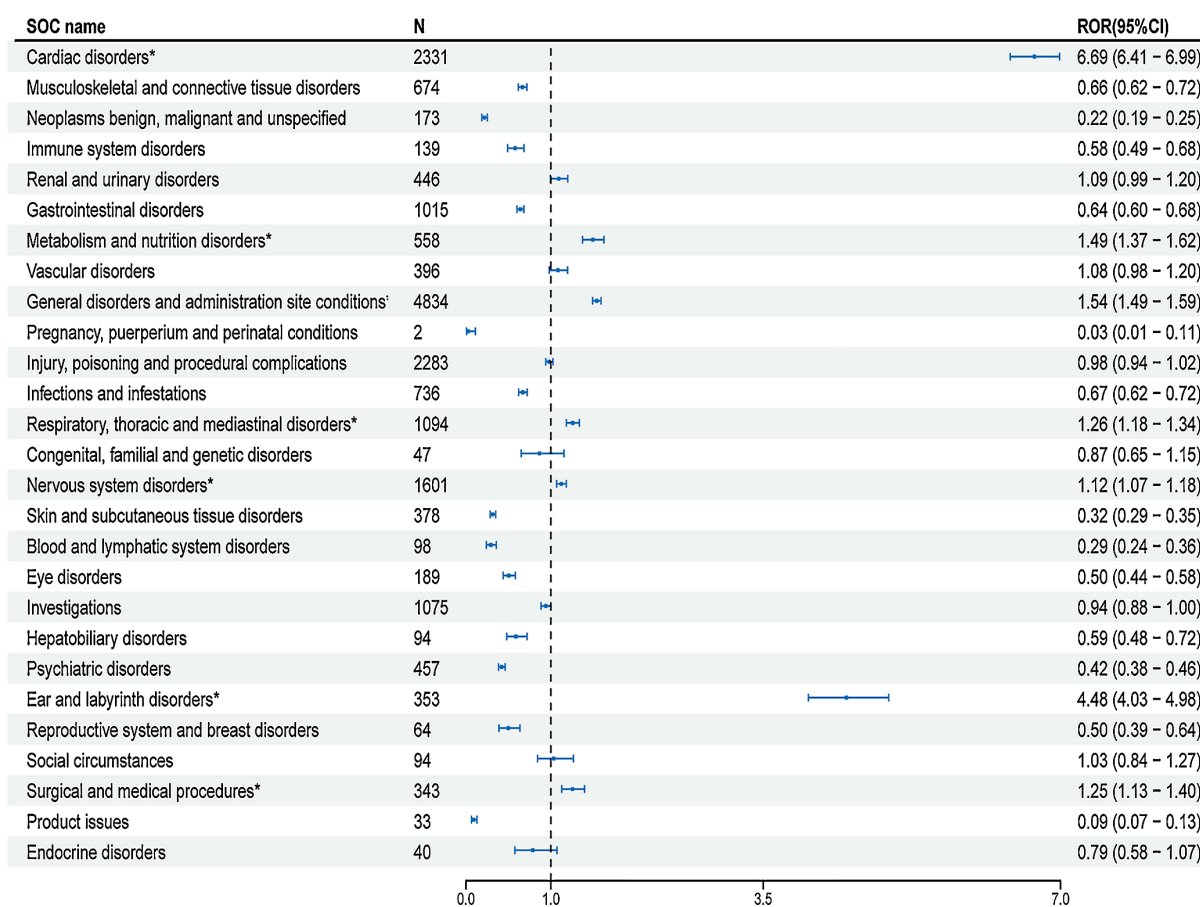
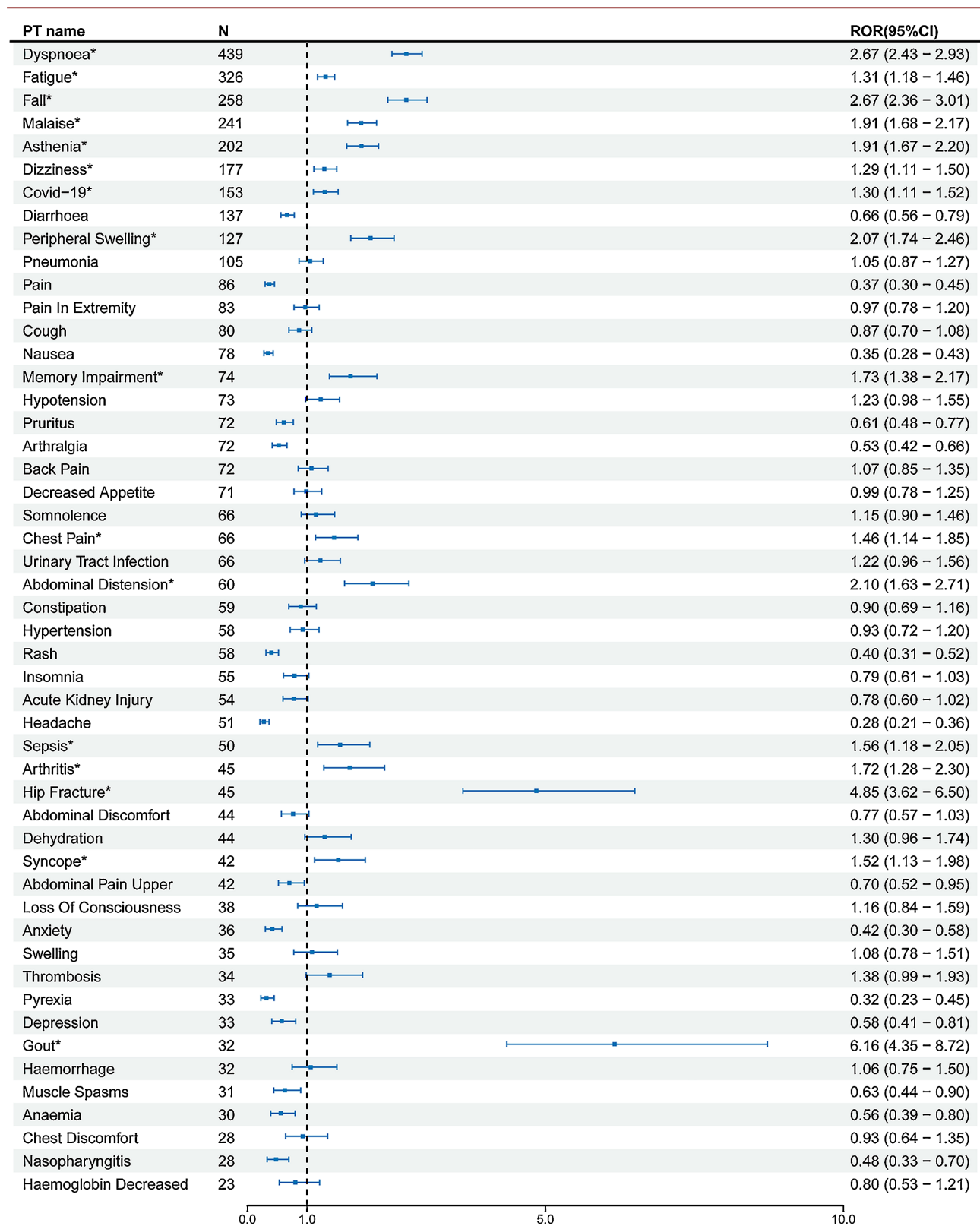


Figure 4. Signal strength of reports of tafamidis at the System Organ Class (SOC) level in FAERS database

图 4. 氯苯唑酸在 FAERS 数据库中系统器官分类(SOC)层级的不良事件报告信号强度



N: number of drug-related PT; ROR: reporting odds ratio, CI confidence interval; * Indicates statistically significant signals in algorithm.

Figure 5. Signal intensity of tafamidis at the Preferred Term (PT) level in the FAERS database

图 5. 氯苯唑酸在 FAERS 数据库中优选术语(PT)层级的信号强度

3.4. 起始时间分析

经筛选后，我们从 777 例有效的氯苯唑酸相关 AEs 中提取了起始时间数据。结果显示，氯苯唑酸相关不良事件的中位起始时间为 184 天(四分位距：51~417 天)，WSP 检验中 β 值及其 95%置信区间为 0.78 (0.74~0.83)，表明呈现出早期失效率特征(表 2)。在所有报告中，有 27.3%的不良事件发生在使用氯苯唑酸后 60 天内，70.4%的不良事件发生在一年内(图 6)。

Table 2. Time-to-onset analysis of tafamidis adverse event signals
表 2. 氯苯唑酸不良事件信号的起始时间分析

Drug	Case reports	Median (d) (25%~75%)	Scaleparameter: α (95% CI)	Shapeparameter: β (95% CI)	Type
Tafamidis	777	184.0 (51.0~417.0)	273.43 (247.58~299.28)	0.78 (0.74~0.83)	Early failure

CI: confidence interval.

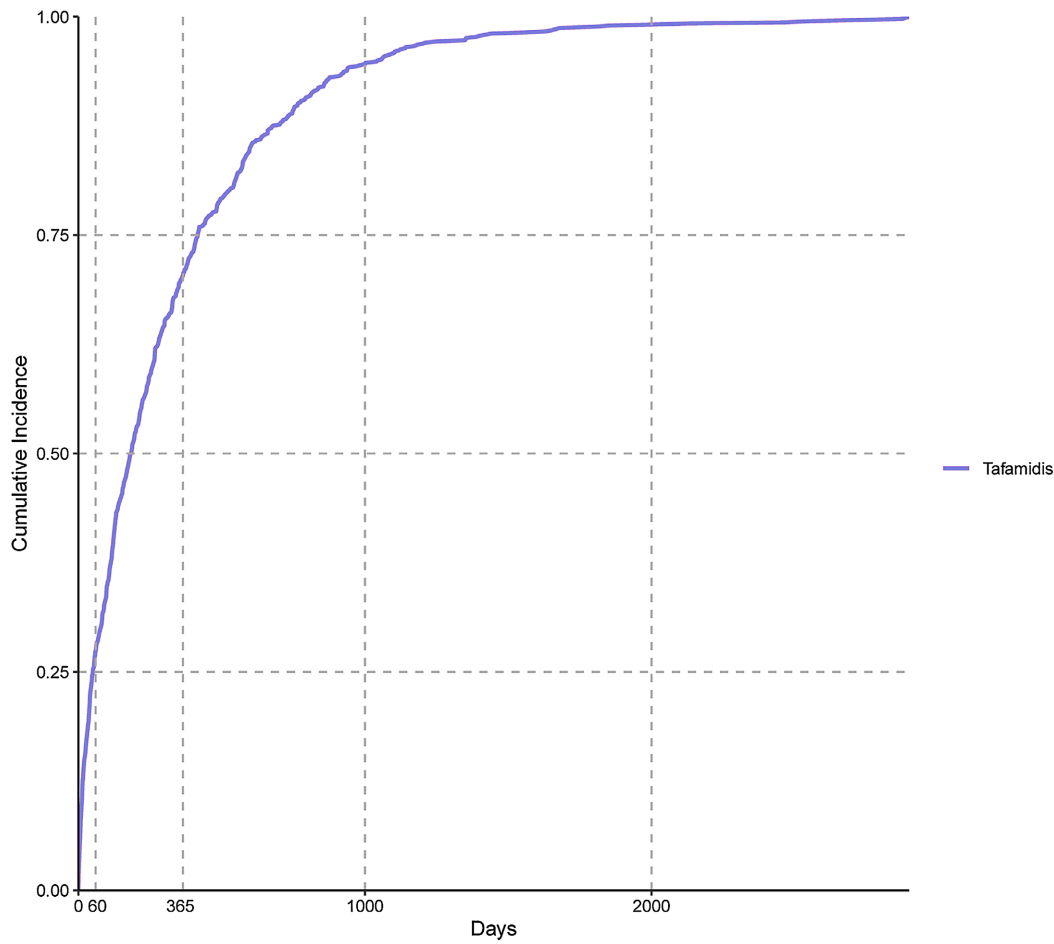


Figure 6. Cumulative incidence of tafamidis-related adverse events
图 6. 氯苯唑酸相关不良事件的累积发生率

3.5. 亚组分析

基于报告者是否为医疗专业人员的亚组分析结果见图 A1。在氯苯唑酸相关 AEs 报告中，呼吸困难、

跌倒、无力、外周肿胀、腹胀、记忆障碍及痛风为两个亚组中共同存在的显著信号。仅在医疗专业人员报告中出现的显著信号包括：乏力、头晕、背痛、胸痛、晕厥、高脂血症、关节炎、甲状腺功能减退、吸入性肺炎、骨关节炎和血尿。而仅在非医疗专业人员报告中出现的显著信号包括：不适、COVID-19、步态障碍、低血压、髌部骨折、血栓、意识丧失、出血、败血症、蜂窝织炎、头部损伤及心律失常。基于性别差异的亚组分析结果见图 A2。在氯苯唑酸相关不良事件报告中，呼吸困难、跌倒、不适、无力、头晕、COVID-19、外周肿胀、胸痛、髌部骨折及关节炎为男女患者共有的显著信号。男性亚组特有的显著信号包括：乏力、腹胀、尿路感染、痛风、肌酐升高、蜂窝织炎和头部损伤；女性亚组特有的显著信号则包括：四肢疼痛、嗜睡、记忆障碍、脱水、晕厥及肢体不适。

4. 讨论

氯苯唑酸是目前唯一获得 FDA 批准用于治疗 ATTR-CM 的口服药物。其药品说明书中指出，泌尿道感染、阴道感染、腹泻及上腹部疼痛为常见不良反应。然而，由于该病属于罕见病，纳入研究的患者数量有限，且临床试验本身亦存在诸多局限性。截至目前，FDA 批准的最新版氯苯唑酸药品说明书中，上市后经验部分仍为空白。以往关于氯苯唑酸的研究多集中于临床试验、药效学、文献综述与流行病学研究，关于其在真实世界中药物安全性的研究仍较为稀缺。本研究从 FAERS 数据库中收集并分析了真实世界中与氯苯唑酸相关的不良事件。根据我们所知，这是首项基于 FAERS 数据库对氯苯唑酸上市后安全性进行回顾性总结的研究。

Google 趋势分析结果显示，自 2019 年以来，全球范围内对“氯苯唑酸”的 Google 搜索热度整体呈上升趋势，瑞士、葡萄牙、中国、法国和美国位居搜索热度排名前列。这在一定程度上间接反映了各国对氯苯唑酸的关注程度或需求水平，同时也提示 ATTR-CM 在不同国家中具有重要的流行病学与药物经济学研究价值。

我们从 FAERS 数据库中提取了 7000 余例有效的氯苯唑酸相关 AEs 报告。对于用于治疗罕见疾病的药物而言，如此数量的病例具有重要的研究价值。我们在 SOC 和 PT 两个层级开展了药物安全性信号检测，不仅识别出已知的不良事件，还发现了若干意料之外的显著信号。在性别分布方面，男性所占比例高于女性(72.6% vs. 17.8%)，这一结果与该病在男性中患病率较高的流行病学特征相一致[20]。在年龄分布方面，大多数不良事件发生于 65 岁以上的老年人群(占 78.6%)，与 ATTR-CM 的流行病学特点相符。该疾病通常与年龄密切相关，尤其是在野生型 ATTR-CM 患者中，发病率随年龄增长而显著上升，尤以 80 岁以上人群为甚[21]。

根据我们的研究结果，氯苯唑酸在真实世界中所引发的 AEs 具有一定的差异性。在 PT 层级中，按报告数量排序，前 10 位不良事件依次为：呼吸困难、乏力、跌倒、不适、无力、头晕、COVID-19、腹泻、外周肿胀及肺炎。通过非比例分析，我们共识别出 16 项显著信号，包括：痛风、髌部骨折、呼吸困难、乏力、跌倒、不适、无力、头晕、COVID-19、外周肿胀、腹胀、胸痛、败血症、关节炎、出血及记忆障碍。其中，呼吸困难为报告次数最多的不良事件(N = 439)，并符合 ROR 判定标准，属于意料之外的显著信号。呼吸困难是一种常见症状，其病因可能包括心脏疾病、肺部疾病、代谢紊乱、过敏反应及药物不良反应等多种因素。因此，有必要警惕氯苯唑酸是否可能影响呼吸功能、抑制呼吸中枢或引发肺部感染，从而导致呼吸困难。另一方面，呼吸困难也可能与患者心力衰竭病情进展有关，亟需进一步研究以明确氯苯唑酸与呼吸困难之间的具体关联。

痛风是 PT 层级中排名最高的意料之外的显著信号。药物诱发的痛风与高尿酸血症在临床实践中日益受到重视，已成为重要且日趋常见的问题。一项早期研究发现，药物是约 20%高尿酸血症患者血尿酸升高的主要诱因[22]。其可能机制包括：尿酸重吸收增加、尿酸排泄减少、尿酸生成增加、血容量减少及药物

间相互作用等。此外,还应考虑利尿剂的影响。在 ATTR-CM 的进展过程中,心力衰竭是晚期常见的临床表现。在实际临床中,ATTR-CM 患者常同时服用氯苯唑酸与利尿剂,而利尿剂被认为是继发性高尿酸血症的主要致因之一。多项研究指出,不同类型的利尿剂均可显著增加痛风的发生风险[23]。考虑到痛风本身也是一种独立的心血管风险因素,因此氯苯唑酸与痛风之间的潜在关联值得进一步深入研究[24]-[26]。

跌倒与髌部骨折分别为 PT 层级中排名第二与第三的意料之外的显著信号。我们推测,髌部骨折的发生可能与跌倒密切相关[27],还有 ATTR-CM 患者本身神经病变、虚弱、体位性低血压导致的跌倒而出现骨折。氯苯唑酸使用后跌倒与髌部骨折风险升高的一个可能原因,是其治疗患者中感染事件(如泌尿道感染、流感、上呼吸道感染)的发生率高于安慰剂组[28]。既往一项回顾性研究发现,感染与步态不稳或头晕等症状有关,类流感症状还可能显著增加髌部骨折导致住院的风险[29]。鉴于药物诱发跌倒在老年人群中的严重性,未来的临床研究应重点关注氯苯唑酸是否会增加 ATTR-CM 患者跌倒与髌部骨折的风险。

本研究还识别出多个与感染相关的显著信号,包括 COVID-19 与败血症等。这可能与 ATTR-CM 累及多器官导致机体衰弱有关。此外,既往一项随机对照试验发现,ATTR-CM 患者在接受氯苯唑酸治疗后,感染相关不良事件(如泌尿道感染、流感)的发生率高于安慰剂组[28]。我们的性别亚组分析结果显示,泌尿道感染这一在女性中发病率较高的感染性疾病,仅在男性患者中被识别为显著信号。此外,泌尿道感染亦被列为氯苯唑酸药品说明书中的常见不良反应。氯苯唑酸是一种苯并噁唑衍生物,而该类化合物具有广泛的药理活性,包括抗菌、抗真菌[30],抗肿瘤[31]、Rho 激酶抑制等作用[32]。有研究指出,苯并噁唑类衍生物可能通过影响免疫功能或肠道菌群,从而增加患者感染相关不良事件的风险[33]。综上所述,关于该药物使用过程中所涉及的不同类型感染,仍需进一步研究与临床关注。

在基于 2019 年第二季度至 2023 年第三季度数据所进行的起始时间分析中,我们首先通过 WSP 检验发现,氯苯唑酸相关 AEs 符合早期失效率特征,表明该类事件的发生风险随时间推移而降低。进一步的累积发生率分析显示,70.4%的氯苯唑酸相关不良事件发生在治疗的第一年内。这提示,与氯苯唑酸通常较长的治疗周期相比,大多数不良事件可能在用药早期即已出现。该研究结果可为不良事件监测策略的制定提供科学依据,从而在氯苯唑酸治疗过程中更好地保障患者安全。

本研究仍存在若干局限性。首先,FAERS 为一项自发性报告数据库,因此无法建立特定药物与 AEs 之间的因果关系,也不能反映真实的发病率;我们亦无法排除报告中的不良事件并非由该药物引起的可能性。其次,在药物警戒研究中,报告的不良事件数量或药物安全信号的强度,并不一定等同于不良事件的真实发生率。最后,FAERS 数据库本身也存在一定局限,例如当药物诱发的不良事件过轻或过重时,报告的可能性可能降低,从而导致漏报风险增加。尽管如此,作为一项重要的上市后监测数据来源,FAERS 数据库仍为研究用于治疗 ATTR-CM 的孤儿药——氯苯唑酸——在真实世界中的药物安全性提供了重要契机。

5. 结论

本研究基于 FAERS 数据库,对氯苯唑酸的上市后安全性进行了回顾性总结。通过安全性信号检测,我们识别出多项意料之外的显著信号,并发现大多数氯苯唑酸相关不良事件发生于用药初期,且其发生风险随时间推移逐渐下降。本研究结果有助于提升临床专业人员对氯苯唑酸安全性特征的认识,并为药物监测及临床实践提供重要参考依据。

致 谢

作者谨此感谢 FAERS 数据库提供的数据支持。

基金项目

重庆市科技局自然科学基金(面上项目)项目编号(cstc2021jcyj-msxmX0208)。

作者贡献

胡诚：研究构思与设计、可视化展示、统计分析、原始稿撰写；李浩：方法学设计、软件支持、数据整理；刘源：软件应用、稿件审阅与编辑；谭历：原始稿撰写。

利益冲突声明

作者声明不存在与本研究内容相关的任何竞争性利益。

参考文献

- [1] Sekijima, Y. (2015) Transthyretin (ATTR) Amyloidosis: Clinical Spectrum, Molecular Pathogenesis and Disease-Modifying Treatments. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **86**, 1036-1043. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308724>
- [2] Adams, D., Ando, Y., Beirão, J.M., Coelho, T., Gertz, M.A., Gillmore, J.D., *et al.* (2020) Expert Consensus Recommendations to Improve Diagnosis of ATTR Amyloidosis with Polyneuropathy. *Journal of Neurology*, **268**, 2109-2122. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09688-0>
- [3] Maurer, M.S., Bokhari, S., Damy, T., Dorbala, S., Drachman, B.M., Fontana, M., *et al.* (2019) Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circulation: Heart Failure*, **12**, e006075. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.119.006075>
- [4] Grogan, M., Scott, C.G., Kyle, R.A., Zeldenrust, S.R., Gertz, M.A., Lin, G., *et al.* (2016) Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *Journal of the American College of Cardiology*, **68**, 1014-1020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033>
- [5] Lane, T., Fontana, M., Martinez-Naharro, A., Quarta, C.C., Whelan, C.J., Petrie, A., *et al.* (2019) Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*, **140**, 16-26. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038169>
- [6] Ruberg, F.L. and Berk, J.L. (2012) Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation*, **126**, 1286-1300. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.078915>
- [7] Maurer, M.S., Schwartz, J.H., Gundapaneni, B., Elliott, P.M., Merlini, G., Waddington-Cruz, M., *et al.* (2018) Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, **379**, 1007-1016. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1805689>
- [8] Li, B., Alvir, J. and Stewart, M. (2020) Extrapolation of Survival Benefits in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Receiving Tafamidis: Analysis of the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial. *Cardiology and Therapy*, **9**, 535-540. <https://doi.org/10.1007/s40119-020-00179-2>
- [9] Carvalho, A., Rocha, A. and Lobato, L. (2015) Liver Transplantation in Transthyretin Amyloidosis: Issues and Challenges. *Liver Transplantation*, **21**, 282-292. <https://doi.org/10.1002/lt.24058>
- [10] Burton, A., Castaño, A., Bruno, M., Riley, S., Schumacher, J., Sultan, M.B., *et al.* (2021) Drug Discovery and Development in Rare Diseases: Taking a Closer Look at the Tafamidis Story. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 1225-1243. <https://doi.org/10.2147/dddt.s289772>
- [11] Coelho, T., Merlini, G., Bulawa, C.E., Fleming, J.A., Judge, D.P., Kelly, J.W., *et al.* (2016) Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurology and Therapy*, **5**, 1-25. <https://doi.org/10.1007/s40120-016-0040-x>
- [12] Rapezzi, C., Elliott, P., Damy, T., Nativi-Nicolau, J., Berk, J.L., Velazquez, E.J., *et al.* (2021) Efficacy of Tafamidis in Patients with Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *JACC: Heart Failure*, **9**, 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.09.011>
- [13] Elliott, P., Drachman, B.M., Gottlieb, S.S., Hoffman, J.E., Hummel, S.L., Lenihan, D.J., *et al.* (2022) Long-Term Survival with Tafamidis in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*, **15**, e008193. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.120.008193>
- [14] Shu, Y., He, X., Wu, P., Liu, Y., Ding, Y. and Zhang, Q. (2022) Gastrointestinal Adverse Events Associated with Semaglutide: A Pharmacovigilance Study Based on FDA Adverse Event Reporting System. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 996179. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.996179>
- [15] Cirmi, S., El Abd, A., Letinier, L., Navarra, M. and Salvo, F. (2020) Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors Used in Chronic Myeloid Leukemia: An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System Database (FAERS). *Cancers*, **12**, Article 826. <https://doi.org/10.3390/cancers12040826>
- [16] Chen, W., Cai, P., Zou, W. and Fu, Z. (2024) Psychiatric Adverse Events Associated with GLP-1 Receptor Agonists: A

- Real-World Pharmacovigilance Study Based on the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article 1330936. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1330936>
- [17] van Puijenbroek, E.P., Bate, A., Leufkens, H.G.M., Lindquist, M., Orre, R. and Egberts, A.C.G. (2002) A Comparison of Measures of Disproportionality for Signal Detection in Spontaneous Reporting Systems for Adverse Drug Reactions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **11**, 3-10. <https://doi.org/10.1002/pds.668>
 - [18] Carroll, A., Dyck, P.J., de Carvalho, M., Kennerson, M., Reilly, M.M., Kiernan, M.C., et al. (2022) Novel Approaches to Diagnosis and Management of Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **93**, 668-678. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327909>
 - [19] Cornelius, V.R., Sauzet, O. and Evans, S.J.W. (2012) A Signal Detection Method to Detect Adverse Drug Reactions Using a Parametric Time-To-Event Model in Simulated Cohort Data. *Drug Safety*, **35**, 599-610. <https://doi.org/10.2165/11599740-000000000-00000>
 - [20] Baldini, N., Gebhardt, M.C., Springfield, D.S., et al. (1990) Effect of Preoperative Chemotherapy on Nuclear DNA Content in Osteosarcoma. *La Chirurgia degli organi di movimento*, **75**, 22-24.
 - [21] Gillmore, J.D., Damy, T., Fontana, M., Hutchinson, M., Lachmann, H.J., Martinez-Naharro, A., et al. (2017) A New Staging System for Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *European Heart Journal*, **39**, 2799-2806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
 - [22] Paulus, H.E. (1970) Clinical Significance of Hyperuricemia in Routinely Screened Hospitalized Men. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **211**, 277-281. <https://doi.org/10.1001/jama.1970.03170020041008>
 - [23] Bruderer, S., Bodmer, M., Jick, S.S. and Meier, C.R. (2013) Use of Diuretics and Risk of Incident Gout: A Population-based Case-Control Study. *Arthritis & Rheumatology*, **66**, 185-196. <https://doi.org/10.1002/art.38203>
 - [24] Kuo, C., See, L., Luo, S., Ko, Y., Lin, Y., Hwang, J., et al. (2009) Gout: An Independent Risk Factor for All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Rheumatology*, **49**, 141-146. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep364>
 - [25] Clarson, L., Chandratte, P., Hider, S., Belcher, J., Heneghan, C., Roddy, E., et al. (2013) Increased Cardiovascular Mortality Associated with Gout: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, **22**, 335-343. <https://doi.org/10.1177/2047487313514895>
 - [26] Hansildaar, R., Vedder, D., Baniaamam, M., Tausche, A., Gerritsen, M. and Nurmohamed, M.T. (2021) Cardiovascular Risk in Inflammatory Arthritis: Rheumatoid Arthritis and Gout. *The Lancet Rheumatology*, **3**, e58-e70. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30221-6](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30221-6)
 - [27] Leblanc, K.E., Muncie Jr., H.L. and Leblanc, L.L. (2014) Hip Fracture: Diagnosis, Treatment, and Secondary Prevention. *American Family Physician*, **89**, 945-951.
 - [28] Huber, P., Flynn, A., Sultan, M.B., Li, H., Rill, D., Ebede, B., et al. (2019) A Comprehensive Safety Profile of Tafamidis in Patients with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. *Amyloid*, **26**, 203-209. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1643714>
 - [29] McConeghy, K.W., Lee, Y., Zullo, A.R., Banerjee, G., Daiello, L., Dosa, D., et al. (2017) Influenza Illness and Hip Fracture Hospitalizations in Nursing Home Residents: Are They Related? *The Journals of Gerontology: Series A*, **73**, 1638-1642. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx200>
 - [30] Kamal, A., Dastagiri, D., Janaki Ramaiah, M., Surendranadha Reddy, J., Vijaya Bharathi, E., Kashi Reddy, M., et al. (2011) Synthesis and Apoptosis Inducing Ability of New Anilino Substituted Pyrimidine Sulfonamides as Potential Anticancer Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46**, 5817-5824. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.09.039>
 - [31] Aiello, S., Wells, G., Stone, E.L., Kadri, H., Bazzi, R., Bell, D.R., et al. (2008) Synthesis and Biological Properties of Benzothiazole, Benzoxazole, and Chromen-4-One Analogues of the Potent Antitumor Agent 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-Fluorobenzothiazole (PMX 610, NSC 721648). *Journal of Medicinal Chemistry*, **51**, 5135-5139. <https://doi.org/10.1021/jm800418z>
 - [32] Sessions, E.H., Yin, Y., Bannister, T.D., Weiser, A., Griffin, E., Pocas, J., et al. (2008) Benzimidazole- and Benzoxazole-Based Inhibitors of Rho Kinase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **18**, 6390-6393. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.10.095>
 - [33] Czaja, C.A., Stamm, W.E., Stapleton, A.E., Roberts, P.L., Hawn, T.R., Scholes, D., et al. (2009) Prospective Cohort Study of Microbial and Inflammatory Events Immediately Preceding *Escherichia coli* Recurrent Urinary Tract Infection in Women. *The Journal of Infectious Diseases*, **200**, 528-536. <https://doi.org/10.1086/600385>

附 录

Table A1. Example of FAERS database duplicate report removal rule

表 A1. FAERS 数据库重复报告删除规则示例

CASEID	FDA_DT	PRIMARYID	DELETE OR SAVE
2652008	50246208	72532041	DELETE
2652008	50246456	72542133	SAVE
2623801	50246132	26547032	DELETE
2623801	50246132	27537538	SAVE

Table A2. Summary of algorithms used for signal detection (a: number of reports containing both the suspect drug and the suspect adverse drug reaction; b: number of reports containing the suspect adverse drug reaction with other medications (except the drug of interest); c: number of reports containing the suspect drug with other adverse drug reactions (except the event of interest); d: number of reports containing other medications and other adverse drug reactions. ROR: reporting odds ratio)

表 A2. 用于信号检测所采用算法的概述(a: 同时包含可疑药物及可疑不良药物反应的报告数量; b: 包含可疑不良药物反应且伴有其他药物(除关注药物外)的报告数量; c: 包含可疑药物且伴有其他不良药物反应(除关注事件外)的报告数量; d: 包含其他药物及其他不良药物反应的报告数量。ROR: 报告比值比)

Algorithms	Equation	Criteria
ROR	$ROR = ad/bc$ $95\% \text{ CI} = e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	lower limit of 95% $CI > 1, a \geq 2$

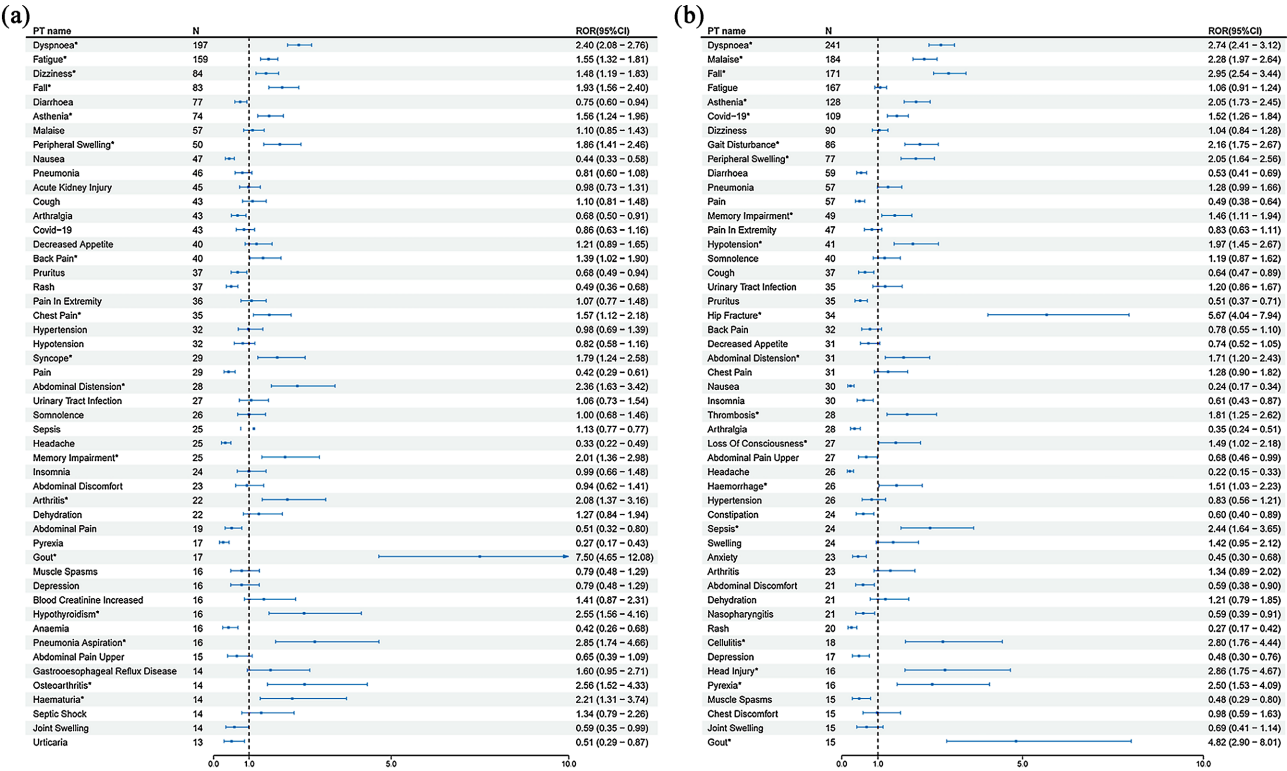


Figure A1. Results of a subgroup analysis based on whether the reporting person was a medical professional. (a) Results based on subgroup analysis of medical professionals. (b) Results based on subgroup analysis of non-medical professionals. N: Number of drug-related PT; ROR: Reporting odds ratio; CI: Confidence Interval; * indicates statistically significant signals in algorithm

图 A1. 根据报告人是否为医疗专业人员进行的亚组分析结果。(a) 基于医疗专业人员亚组分析的结果; (b) 基于非医疗专业人员亚组分析的结果。N: 药物相关首选术语数量; ROR: 报告比值比; CI: 置信区间; *表示算法中具有统计学意义的信号

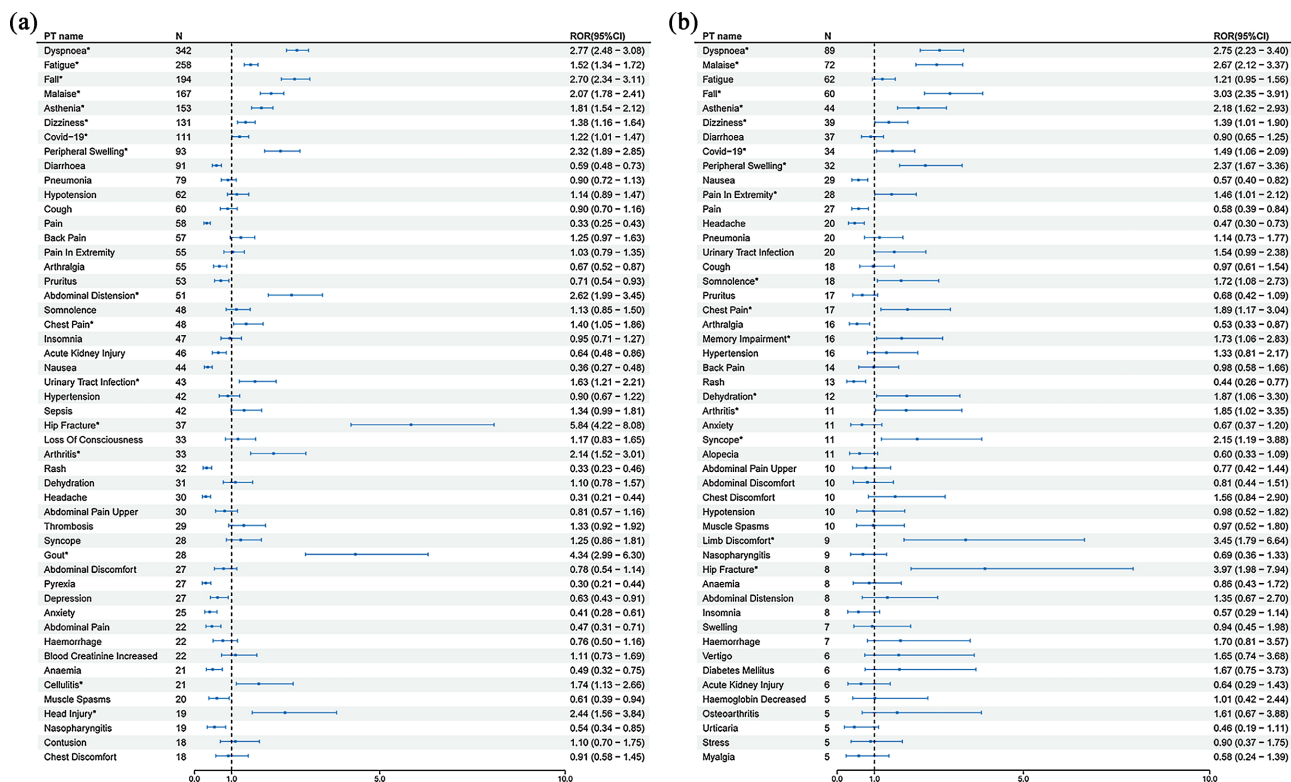


Figure A2. Results of subgroup analysis based on gender. (a) Results based on subgroup analysis of male. (b) Results based on subgroup analysis of female. N: Number of drug-related PT; ROR: Reporting odds ratio; CI: Confidence Interval; * indicates statistically significant signals in Algorithm

图 A2. 根据性别进行的亚组分析结果。(a) 基于男性亚组分析的结果；(b) 基于女性亚组分析的结果。N：药物相关首选术语数量；ROR：报告比值比；CI：置信区间；*表示算法中具有统计学意义的信号